

**Моторна Н. В.¹, Рибалко С. Л.², Сокурєнко Л. М.¹, Старосила Д. Б.²,
Савосько С. І.¹, Чайковський Ю. Б.¹**

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця,
бульвар Т.Шевченка, 13, Київ, 01601, Україна

²ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб
ім. Л.В. Громашевського НАМН України»,
вул. М. Амосова, 5, Київ, 03680, Україна

ОСОБЛИВОСТІ РЕАКТИВАЦІЇ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ПЕЧІНЦІ

Вірус простого герпесу (ВПГ) є поширеною інфекцією у популяції. Однак питання герпетичного ураження печінки залишається відкритим. Метою даного дослідження було встановлення особливостей розвитку структурних змін печінки при гострій і латентній герпес-вірусних інфекціях та інсульт-індукованій реактивації латентної інфекції у мишей.

Експериментальні результати підтвердили герпетичне ураження печінки і постінсультну реактивацію вірусної інфекції у тварин-носіїв латентної інфекції. Наше дослідження продемонструвало морфологічні та морфометричні особливості регенерації гепатоцитів, які збігаються з вірусним зниженням титру в сироватці крові і тканин досліджених зразків. Особливостями герпетичної інфекції печінки є відсутність реакції тканинних базофілів та їх відсутність у стромі, а також затримка процесу фіброзу.

Ключові слова: вірус простого герпесу I типу, печінка, інсульт, реактивація вірусу.

Вірус простого герпесу (ВПГ) є поширеною інфекцією у популяції [13]. Раніше акцентували увагу на локалізації ВПГ в нервових гангліях. Проте в останні роки доведено вірусну локалізацію і реактивацію в корі та стовбурі мозку і гіпокампі за умов імуносупресії [14]. Доведено зв'язок ВПГ з інсультом і необхідність верифікації симптомів інсульту та гострого вірусного енцефаліту [4, 15]. Однак питання поліорганної патології, зокрема герпетичного ураження печінки, залишається відкритим. Як правило, виявлення гострої та персистуючої герпетичної інфекції в печінці є несподіваним і пізнім, оскільки у 90% випадків протікає безсимптомно, за відсутності специфічних ознак [1, 6].

Гострою є проблема серологічного виявлення вірусів, оскільки метод ІФА може дати суперечливі дані [3]. Результати ПЦР та ІФА часто не співпадають [12], а верифікація результатів біопсії (зокрема імуногістохімії печінки) у пацієнтів з печінковою недостатністю не завжди виявляє ВПГ [7]. Між тим несвочасне виявлення інфекції і відсутність противірусної терапії в значній мірі визначають несприятливий результат [8, 9].

Метою даного дослідження було встановлення особливостей розвитку структурних змін печінки при гострій і латентній герпес-вірусній інфекції та інсульт-індукованій реактивації латентної інфекції.

Матеріали та методи. Експерименти проведені на мишах лінії BALB/c вагою 18-20 г. Тварин утримували при контрольованих умовах температури ($22,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$), вологості ($55,0 \pm 5,0\%$) і світлового періоду. Тварини мали вільний доступ до стандартного гранульованого комбінованого корму і питної води.

Для інфікування лабораторних тварин використовували ліофілізований ВПГ I типу (штам VC), одержаний з музею вірусів Інституту вірусології ім. Д.І. Івановського РАМН. Шляхом послідовних і багаторазових пасажів в умовах *in vitro* на культуральній моделі клітин Vero створювали необхідну кількість вірусмісного матеріалу. Інфекційний титр по цитопатологічній дії (ЦПД) в культурі клітин RK13 становив $4,0-5,0 \lg \text{ТЦД}_{50}/0,1 \text{ мл}$, при внутрішньомозковому зараженні білих мишей – $4,0-4,5 \lg \text{LD}_{50}/0,03 \text{ мл}$. Вірусний матеріал вводили мишам в головний мозок в обсязі 0,03 мл, що дорівнювало 1-10 LD_{50} (мишачих летальних доз). Розвиток симптомів інфекційного стану в контролі відмічається на 5-6-у добу з моменту інфікування і досягає максимуму на 13-14 добу, а далі відзначається зменшення вираженості проявів інфекції, тварини видужують. З цього часу ми вважаємо, що ВПГ-I переходить у латентну форму. Дана модель зручна для оцінки вираженості симптоматики, відрізняється 100% відтворюваністю і не вимагає застосування додаткових методів контролю.

На 30 добу після регресу проявів вірусної інфекції (слабкість, малорухомість, зменшення потреби у їжі і воді) у тварин, що вижили, моделювали геморагічний інсульт. Відтворення обмеженого крововиливу (інтрацеребральної гематоми) у головному мозку тварин досягали шляхом введення 0,15-0,2 мл аутокрові у праву гемісферу ($L=1,5$; $H=3,0$; $AP=1,0$) [4]. У всіх тварин гематома була локалізована у правій внутрішній капсулі (*capsula interna dextra*) головного мозку. Наслідки патологічного стану були у групах тварин однотипними. Біологічний матеріал від мишей досліджували через 5 і 30 діб після моделювання інсульту. Розподіл лабораторних тварин за групами наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

Розподіл тварин за дослідними групами

Група	Кількість тварин
Контроль	10
ВПГ-I, гостра інфекція (5 доба)	85
ВПГ-I, латентна інфекція (30 доба)	27
Геморагічний інсульт	15
ВПГ-I+інсульт (5 доба)	37
ВПГ-I+інсульт (30 доба)	21

Усі експерименти та маніпуляції з тваринами були проведені у відповідності з положенням Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986 р.), Закону України № 3447 – IV «Про захист тварин від жорстокого поводжен-

ня», загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001 р.).

Для якісної і кількісної оцінки рівня репродукції вірусу у зразках біологічного матеріалу (сироватка крові, гомогенати печінки) використані методи ПЦР, точковий імуноферментний аналіз (dot-ELISA), метод визначення вірусних антигенів у культурі клітин Vero.

Екстракція ДНК із досліджуваних зразків. Для екстракції (виділення) ДНК використовуються комплекти реагентів, рекомендовані ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, у відповідності з інструкцією до використовуваного комплекту. Екстракція ДНК з кожного досліджуваного зразка відбувається в присутності внутрішнього контрольного зразку (ВКО-FL). Для екстракції ДНК використовується комплект реагентів «ДНК-сорб-АМ», який входить до набору.

Виявлення ДНК HSV I та II типів в клінічному матеріалі методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з гібридизаційно-флуоресцентною детекцією з використанням набору реагентів «АмплісенсСенс[®] HSVI, II-FL» проводили згідно інструкції.

Точкова реакція ензимічених антитіл на нітроцелюлозі (Dot Elisa).

У пронумеровані заздалегідь лунки на нітроцелюлозних фільтрах наносили по 1 мкл досліджуваних проб. Фільтри з нанесеними зразками підсушували і занурювали в розчин, що містить 30 мг/мл БСА в буфері 0,01 М Тріс рН 7,5 - 0,15 м NaCl, інкубували протягом 2 год при температурі 37°C. Потім фільтри виймали, підсушували, занурювали в робочий буферний розчин, що містить специфічні антитіла (поліклональні антитіла до нуклеопротеїну HSV-1/2 типів, Sigma). Фільтр залишали зануреним у розчин гіперімунних антитіл на 1 год при температурі 37°C. Після чого його виймали, відмивали від надлишку антитіл протягом 30 хв, шість разів змінюючи робочий буфер в чашці Петрі, і занурювали в розчин білка А, міченого пероксидазою. Фільтри інкубували в розчині протягом 1 год при температурі 37°C, а потім відмивали і занурювали фільтр у субстрат для прояву ферменту: 3,8 мл ДАВ (diaminobenzidine tetrachloride) + 0,2 мл 0,1% H₂O₂. Облік реакції проводили по жовтому фарбуванню в центрі лунок. Для перевірки специфічності реакції ставили такі контролю:

- 1 / контроль без білка А, міченого пероксидазою;
- 2 / контроль антигену без специфічної сироватки;
- 3 / контроль з нормальною кролячою сироваткою;
- 4 / контроль зразка без антигену.

Метод визначення вірусних антигенів в культурі клітин. Культуру клітин, чутливу до певних вірусів, вирощували в плашках. Для ідентифікації вірусу клітини інфікували досліджуваним матеріалом (культуральним середовищем). Інкубація заражених плашок проводилася при 37°C + 5% CO₂. Облік цитопатогенної дії проводили протягом 6-7 діб. Після цього проводили обробку моношару клітин для постановки ІФА: видаляли культуральну рідину й додавали 70° етиловий спирт, залишали на 10 хв при кімнатній температурі, потім 70° спирт видаляли та додавали абсолютний спирт на 1 год, потім його видаляли й заливали в лунки 4N HCl на 30 хв, після чого плашки промивали 3 рази ФБС або фізіологічним розчином.

Після фіксації клітин плашки обробляли 3% розчином альбуміну на

ФБС і інкубували протягом 1 год при 37°C + 5% CO₂. Потім вносили специфічні моноклональні антитіла до нуклеопроїєїнового білку HSV-1/2, (Sigma, США) і залишали на 24 год при +4°C. Відмивали 4-кратно ФБС. Після чого вносили кон'югат (Ig антимиші, мічені пероксидазою). Інкубували 1 год при 37°C, відмивали ФБС 2 рази і додавали субстрат по 100 мкл і поміщали в темне місце. Реакцію зупиняли 4N H₂SO₄ – 50 мкл.

Для дослідження особливостей герпетичного ураження печінки було проведено гістологічне дослідження. Для цього печінку усіх дослідних груп тварин фіксували у 10% нейтральному формаліні (на холодному фосфатному буфері). Зафіксовані зразки зневоднювали у висхідних концентраціях етанолу і заключали у парапласт (Leica Surgipath Paraplast Regular). Гістологічні зрізи отримували на мікротомі Thermo Microm HM 360 Rotary Microtome. Зрізи товщиною 5 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином, толуїдиновим синім, за пікроМаллорі. Морфометричний аналіз проведено за допомогою мікроскопу Olympus BX 51 і програмного забезпечення CarlZeiss (AxioVision SE64 Rel.4.9.1), збільшення ×400.

Статистичну обробку отриманих даних проводили із застосуванням програми Statistica 6.0.

Результати та їх обговорення. ІФА і ПЛР підтвердили наявність ВПГ 1 типу у 100% досліджуваних зразків – плазмі крові і гомогенатах печінки тварин після інфікування та відтворення локального інсульту (табл. 2).

Таблиця 2

Результати виявлення ВПГ I типу у крові і печінці інфікованих тварин

Група		ПЛР	dot-ELISA	Інфекційний титр, lg ID ₅₀	
				Сироватка крові	Гомогенат печінки
1	Група з ВПГ-I, 5 доба	+	+	2,0±0,0	3,2±0,2
2	Група з ВПГ-I, 30 доба	+	+	1,2±0,2	1,6±0,2
3	ВПГ I + інсульт, 5 доба	+	+	1,4±0,2	2,4±0,2
4	ВПГ I + інсульт, 30 доба	+	+	3,0±0,3	2,8±0,3

Примітка: дані груп 1-3 статистично вірогідно різняться від групи 4 -ВПГ-I+інсульт, 30 доба (p<0,05).

При оцінці рівня репродукції ВПГ I типу на культурі клітин Vero встановлено зниження рівня інфекційного титру вірусу на 30 добу після інфікування і наступне зростання після моделювання інсульту.

При гістологічному дослідженні печінка мишей мала структуру, характерну для інтактних тварин і описану в літературі (рис. 1).

Через 5 діб після зараження тварин ВПГ навколо деяких міжчасточкових артерій спостерігалася фібробластична реакція, але збільшення рівня специфічного профарбовування колагену методом пікроМаллорі не було виявлено. В структурі органу чітко реєстрували печінкові часточки. Їхня організація не була порушеною, проте гепатоцити мали виражені цитопатологічні ознаки (гіпертрофія клітин, набряк навколо гіпертрофованих

ядер) (рис. 2). Кількість поодиноких скупчень фагоцитів у портальних трактах не перевищувала цей показник у контрольній групі, але було відмічено появу макрофагів у часточкових гемокапілярах. Описані зміни відмічали в усіх частках печінки. Вони не мали локалізації, яку б можна було описати як домінуючу. Структурні зміни, головним чином, мали дифузний характер.

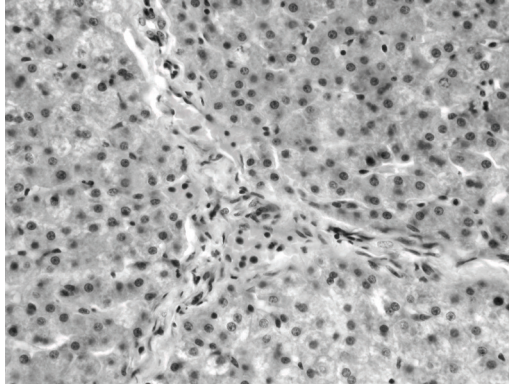


Рис. 1. Неушкоджена структура печінки мишей контрольної групи (Г+Е, ×400)

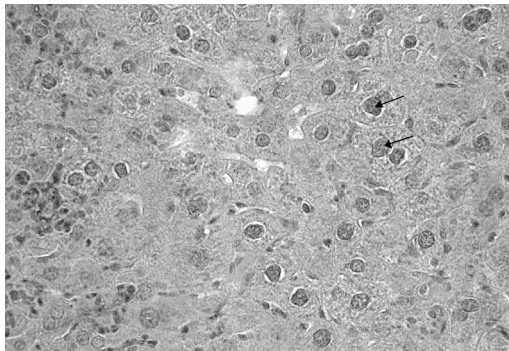


Рис. 2. Цитопатологічні зміни гепатоцитів (гіпертрофія ядер гепатоцитів, перинуклеарний набряк ←) на 5добу після зараження ВПГ-І (Г+Е, ×400).

На 30 добу після зараження в печінці реєстрували суттєве збільшення щільності та площі інфільтратів мононуклеарних фагоцитів (рис. 3). У деяких портальних трактах відмічено скупчення нейтрофілів. Слід зазначити, що в жодному із досліджуваних зразків печінки інфікованих тварин не реєстрували тканинних базофілів, тоді як в контрольних зразках вони були локалізовані навколо портальних вен і міжчасточкових жовчних проток. Також на 30 добу розвитку герпетичної інфекції в часточках печінки відмічено виражене кровонаповнення гемокапілярів і центральних вен, локальні крововиливи. Часто це супроводжувалося появою скупчень гемосидерину (наслідок еритролізу). Щільність Маллорі-позитивних колагенових волокон залишалась такою ж, як у контролі та у попередній термін спостереження.

Цитопатологічні зміни гепатоцитів були дифузними або дифузно-вогнищевими. Разом з тим ступінь ураження був меншим у порівнянні з раннім терміном дослідження (5 доба після інфікування). Морфометричний аналіз підтвердив кількісне зменшення об'ємних показників соматичних і ядер гепатоцитів (табл. 3).

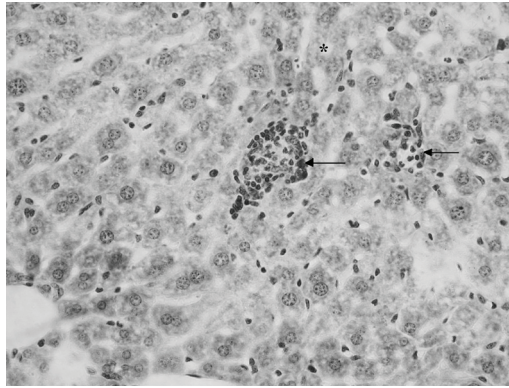


Рис. 3. Вогнища інфільтрації мононуклеарних фагоцитів (←) у часточкових капілярах на 30 добу після зараження ВПП-I (толуїдиновий синій, ×400).

Таблиця 3

Морфометричні показники печінки на 5 і 30 добу досліді

Група		Площа ядер гепа- тоцитів, мкм ²	Площа соми гепа- тоцитів, мкм ²	Щільність вогнищ запальної інфільтра- ції, од/мм ²
1	Контроль	68,0±0,05	360,4±0,9	0,28±0,01
2	ВПП-I, 5 доба	221,3±0,7	1270,6±4,7	1,85±0,02
		$P_{1-2}<0,01$	$P_{1-2}<0,01$	$P_{1-2}=0,06$
3	ВПП-I, 30 доба	132,9±0,3	746,8±2,6	3,42±0,01
		$P_{1-3}<0,01$	$P_{1-3}<0,01$	$P_{1-3}<0,01$
		$P_{2-3}<0,01$	$P_{2-3}<0,01$	$P_{2-3}=0,12$
4	ВПП-I+інсульт, 5 доба	172,3±0,6	823,0±2,8	4,28±0,02*#
		$P_{1-4}<0,01$	$P_{1-4}<0,01$	$P_{1-4}<0,01$
		$P_{2-4}<0,01$	$P_{2-4}<0,01$	$P_{2-4}=0,07$
		$P_{3-4}<0,01$	$P_{3-4}=0,11$	$P_{3-4}=0,25$
5	ВПП-I+інсульт, 30 доба	232,5±0,8	1113,2±5,0	5,14±0,02
		$P_{1-5}<0,01$	$P_{1-5}<0,01$	$P_{1-5}<0,01$
		$P_{2-5}=2,43$	$P_{2-5}=0,06$	$P_{2-5}=0,01$
		$P_{3-5}<0,01$	$P_{3-5}<0,01$	$P_{3-5}=0,16$
		$P_{4-5}<0,01$	$P_{4-5}<0,01$	$P_{4-5}=0,30$

Після моделювання локального правостороннього геморагічного інсульту у тварин-носіїв ВПП-інфекції встановлено збільшення щільності вогнищ макрофагічної інфільтрації, прогресуючі дистрофічні зміни печінкових часточок (рис. 4). На 5 добу після інсульту збільшились об'єм ядер і вакуолізація цитоплазми гепатоцитів, а на 30 добу морфометричні показники досягли рівня інфікованих тварин у гострій фазі. Відмічено тенденцію активації продукції вірусних одиниць на моделі клітин Vero. На 30 добу високий титр вірусу відмічали у плазмі крові і печінці. У цей же термін спостереження найбільш вираженими були запальні процеси, що на гістологічному рівні полягали у дифузній або дифузно-вогнищевій інфільтрації мононуклеарних лейкоцитів (рис.5). При цьому збільшення кількості колагенових волокон (при забарвленні за методом пікроМаллорі), як і в попередніх групах, не відмічено.

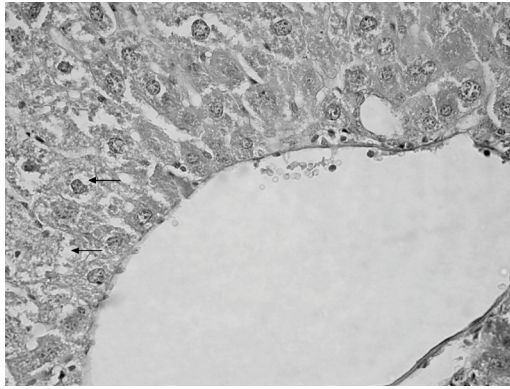


Рис. 4. Виражена дистрофія гепатоцитів (←) на 5 добу після інсульту у тварин з латентним ВПГ-I (Г+E, ×400).

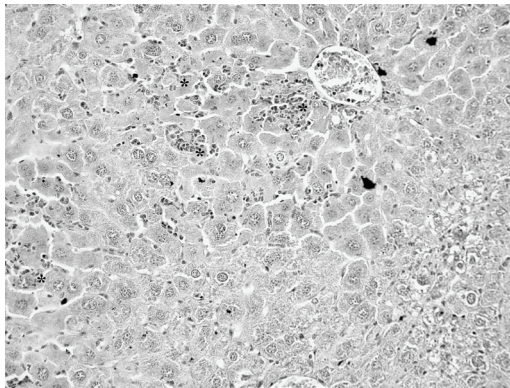


Рис. 5. Дифузно-вогнищева інфільтрація мононуклеарних фагоцитів (*), дистрофія гепатоцитів на 30 добу після інсульту у тварин з латентним ВПГ-I (Г+E, ×200).

Проведені нами дослідження на культурі клітин Vero дозволили встановити зниження рівня інфекційного титру ВПГ I від 5-ї до 30-ї доби після інфікування і наступне зростання цього показника після моделювання інсульту. Ці дані вказують на перехід гострої вірусної інфекції у латентну форму, а порушення мозкового кровообігу стало тригерним чинником наступної її реактивації.

При гістологічному дослідженні були виявлені дифузні або дифузно-вогнищеві дистрофічні зміни гепатоцитів. Разом з тим ступінь ураження та загальна тенденція їх розвитку були меншими через 30 діб після інфікування у порівнянні з раннім терміном дослідження (5 доба після інфікування). Морфометричний аналіз підтвердив кількісне зменшення об'ємних показників соми і ядер гепатоцитів, що свідчить про початкове відновлення цих клітин.

В літературі описані регенеративні процеси в печінці при вірусних гепатитах [11]. У нашому дослідженні морфологічні ознаки відновного процесу збігаються із зменшенням вірусного титру в серологічних та досліджуваних тканинних зразках (табл. 2).

Гістологічне дослідження дозволило встановити певні особливості розвитку інфекційного процесу у печінці. В жодному із досліджуваних зразків печінки інфікованих тварин не реєстрували наявність тканинних базофілів. Це може вказувати на негативний вплив ВПГ I на ці клітини

печінки та їхній інтенсивний апоптоз. Раніше був описаний апоптоз дендритних клітин при герпес-вірусному інфікуванні [5]. Конкурентна роль лейкоцитів і тканинних базофілів відзначена у роботі [10].

Характерно, що відкладання колагену та збільшення стромальних клітинних елементів у порталних трактах і часточках печінки нами не було виявлено навіть через 30 діб після початку експерименту і після реактивації герпес-вірусної інфекції на тлі інсульту. Це вказує на те, що явища фіброзу при герпетичному ураженні печінки є досить відтермінованим процесом.

Печінка мишей містить чотири частки: медіальну, праву, ліву і хвостову [2]. Описані нами структурні зміни органу носили переважно дифузний характер і спостерігалися в усіх чотирьох частках. Це свідчить про один із шляхів поліорганного розвитку інфекції.

Таким чином, результати проведеної експериментальної роботи дозволили дослідити герпетичне ураження печінки та реактивацію вірусної інфекції після інсульту у тварин-носіїв латентної інфекції.

У нашому дослідженні продемонстровано морфологічні та морфометричні ознаки відновного процесу гепатоцитів, які збігаються із зменшенням вірусного титру в серологічних та досліджуваних тканинних зразках.

Особливостями герпес-вірусної інфекції у печінці є відсутність реакції тканинних базофілів і відсутність цих клітин у стромі та відтермінований процес фіброзу.

Моторная Н. В.¹, Рыбалко С.Л.², Сокуренок Л. М.¹, Старосила Д.Б.², Савосько С. И.¹, Чайковский Ю.Б.¹

¹Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца,
бульвар Т.Шевченко, 13, Киев, 01601, Украина

²ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней
им. Л.В. Громашевского НАМН Украины»,
ул. Н.Амосова, 5, Киев, 03680, Украина

ОСОБЕННОСТИ РЕАКТИВАЦИИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ В ПЕЧЕНИ

Резюме

Вирус простого герпеса (ВПГ) является распространенной инфекцией в популяции. Однако вопрос герпетического поражения печени остается открытым. Целью данного исследования было установление особенностей развития структурных изменений печени при острой и латентной герпес-вирусной инфекции и инсульт-индуцированной реактивации латентной инфекции.

Экспериментальные результаты подтвердили герпетические поражения печени и постинсультную реактивацию вирусной инфекции у животных-носителей латентной инфекции. Наше исследование продемонстрировало морфологические и морфометрические особенности регенерации гепатоцитов, которые совпадают с вирусным снижением титра в сыворотке крови и тканей исследованных образцов. Особенности герпетической инфекции печени является отсутствие реакции тканевых базофилов и их отсутствие в строме, а также задержка процесса фиброза.

Ключевые слова: вирус простого герпеса I типа, печень, инсульт, реактивация вируса.

PATTERNS OF HERPETIC INFECTION REACTIVATION IN THE LIVER

Summary

Herpes simplex virus (HSV) infection is quite prevalent in general population. However, the question of herpetic damage of the liver remains open. The present study aimed at identifying patterns of structural changes in the liver associated with acute and latent herpes virus infection and stroke-induced reactivation of the latter in mice.

Experimental results confirmed herpetic liver damage and post-stroke reactivation of viral infection in animals-carriers of latent infection. Our study demonstrated morphological and morphometric features of the hepatocytes regeneration, which coincide with the viral titer decrease in serum and tissue samples studied. The patterns of herpetic liver infection are characterized by the absence of tissue basophils response and their absence in the stroma as well as by the delayed process of fibrosis.

Keywords: herpes simplex virus type I, liver, stroke, reactivation of the virus.

1. *Abbo L., Alcaide M.L., Pano J.R., Robinson P.G., Campo R.E.* Fulminant hepatitis from herpes simplex virus type 2 in an immunocompetent adult // *Transplant Infectious Disease.* – 2007. – 9, N 4. – P. 323-326.
2. *Burt A.D., Day C.P.* Pathology of the Liver, Pathophysiology of the liver. – Churchill Livingstone, New York, 2002. – P. 67–105.
3. *Grose C.* Biological Plausibility of a Link Between Arterial Ischemic Stroke and Infection With Varicella-Zoster Virus or Herpes Simplex Virus // *Circulation.* – 2016. – 133, N 8. – P. 695-697.
4. *Gumenyuk A. V., Motorna N. V., Rybalko S. L., Savosko S. I., Sokurenko L. M., Chaikovskiy Yu. B.* Mutual influence of herpes virus infection activation and cerebral circulation impairment on the state of brain cells // *Biopolymers and Cell.* – 2016. – 32, N 2. – P. 126-130.
5. *Kather A., Raftery M.J., Devi-Rao G., Lippmann J., Giese T., Sandri-Goldin R.M., Schönrich G.* Herpes simplex virus type 1 (HSV-1)-induced apoptosis in human dendritic cells as a result of downregulation of cellular FLICE-inhibitory protein and reduced expression of HSV-1 antiapoptotic latency-associated transcript sequences // *J. Virol.* – 2010. – 84, N 2. – P. 1034-1046.
6. *Navaneethan U., Lancaster E., Venkatesh P.G., Wang J., Neff G.W.* Herpes simplex virus hepatitis - it's high time we consider empiric treatment // *J. Gastrointestin. Liver Dis.* – 2011. – 20, N 1. – P. 93-96.
7. *Poley R.A., Snowdon J.F., Howes D.W.* Herpes Simplex Virus Hepatitis in an Immunocompetent Adult: A Fatal Outcome due to Liver Failure // *Case Reports in Critical Care.* – 2011. – 2011. – P. 138341.
8. *Pires de Mello C.P., Bloom D.C., Paixão I.C.* Herpes simplex virus type-1: replication, latency, reactivation and its antiviral targets // *Antivir. Ther.* – 2016. – 21, N 4. – P. 277-286.

9. *Riediger C., Sauer P., Matevossian E., Müller M.W., Büchler P., Friess H.* Herpes simplex virus sepsis and acute liver failure // *Clin. Transplant.* – 2009. – Suppl 21. – P. 37-41.
10. *Royer D.J., Zheng M., Conrady C.D., Carr D.J.J.* Granulocytes in ocular HSV-1 infection: Opposing roles of mast cells and neutrophils // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2015. – 56. – 3763-3775.
11. *Tian Y., Chen W.L., Kuo C.F., Ou J.H.* Viral-load-dependent effects of liver injury and regeneration on hepatitis B virus replication in mice // *J. Virol.* – 2012. – 86, N 18. – P. 9599-9605.
12. *Terlizzi V., Improta F., Di Fraia T., Sanguigno E., D'Amico A., Buono S., Raia V., Boccia G.* Primary herpes virus infection and ischemic stroke in childhood: a new association? // *J. Clin. Neurosci.* – 2014. – 21, N 9. – 1656-1658.
13. *Xu F., Schillinger J. A., Sternberg M. R., et al.* Seroprevalence and coinfection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in the United States, 1988–1994 // *J. Infect. Dis.* – 2002. – 185. – P. 1019–1024.
14. *Yao H.W., Ling P., Tung Y.Y., Hsu S.M., Chen S.H.* In vivo reactivation of latent herpes simplex virus 1 in mice can occur in the brain before occurring in the trigeminal ganglion // *J. Virol.* – 2014. – 88, N 19. – P. 11264-11270.
15. *Zis P., Stritsou P., Angelidakis P., Tavernarakis A.* Herpes Simplex Virus Type 2 Encephalitis as a Cause of Ischemic Stroke: Case Report and Systematic Review of the Literature // *J. Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2016. – 25, N 2. – P. 335-339.

Отриман 25.01.2017